

## COMENTARIO DE ARTÍCULO

# Asociación del balance de líquidos con los resultados respiratorios a corto y largo plazo en recién nacidos extremadamente prematuros: análisis secundario de un ensayo clínico aleatorizado

### *Association of Fluid Balance With Short- and Long-term Respiratory Outcomes in Extremely Premature Neonates: A Secondary Analysis of a Randomized Clinical Trial*

Starr MC, Griffin R, Gist KM, Segar JL, et al.  
*JAMA Network Open. 2022;5(12): e2248826.*

Comentario: Dr. Eduardo Alberto Brunori<sup>°</sup>

#### RESUMEN

Los recién nacidos (RN) de edad gestacional extremadamente baja corren el riesgo de sufrir trastornos del balance de líquidos (BL), definidos como cambios en el peso de los líquidos durante un período específico. Existen pocos datos sobre la asociación entre BL y resultados respiratorios en esta población.

**Objetivo.** Describir los patrones de BL y evaluar la asociación del BL con resultados respiratorios en una cohorte de RN de edad gestacional extremadamente baja.

**Diseño, entorno y participantes.** Análisis secundario del estudio sobre neuroprotección en prematuros con eritropoyetina (PENUT) en neonatos pretérminos extremos, realizado en 30 unidades neonatales en los Estados Unidos desde el 1 de diciembre de 2013 al 30 de septiembre de 2016. Su objetivo fue evaluar la asociación entre el balance de fluidos y los resultados respiratorios de los neonatos extremadamente prematuros durante los primeros 14 días de vida postnatal, puntualmente en lo relacionado a la ventilación mecánica como variable primaria y un resultado compuesto de displasia broncopulmo-

<sup>°</sup> Médico Pediatra y Neonatólogo. Jefe de Cuidados Críticos de la Unidad de Neonatología, Hospital Profesor Alejandro Posadas, Provincia de Buenos Aires, Argentina. ORCID: 0009-0002-5147-2262

**Correspondencia:** [eduardobrunori@yahoo.com.ar](mailto:eduardobrunori@yahoo.com.ar)

**Conflicto de intereses:** ninguno que declarar.

**Recibido:** 8 de octubre de 2023.

**Aceptado:** 12 de octubre de 2023.



nar (DBP) o muerte como resultados secundarios.<sup>1</sup> Los criterios de elegibilidad fueron edad gestacional entre 24 0/7 semanas y 27 6/7 semanas, inclusión con menos de 24 horas de edad y tener un acceso arterial o venoso. Los criterios de exclusión fueron anomalías importantes que ponen en peligro la vida, crisis hematólogicas (como coagulación intravascular diseminada y hemólisis), hematocrito superior al 65 %, hidropesía fetal e infección congénita. En el presente análisis secundario, se excluyeron a los RN que murieron en los primeros 14 días.

**Resultados.** Se incluyeron 874 neonatos, de 941 del trabajo primario, ya que en todos figuraba el peso diario, usando el mismo para definir el balance de líquidos y comprender mejor cómo afecta a los órganos distantes y los resultados del paciente prematuro extremo. El estudio actual amplía los hallazgos del primario y muestra una asociación entre el BL y los resultados en los nacidos prematuros durante un período posnatal más largo, identificando el BL en el día 3 posnatal y el tiempo para recuperar el peso al nacer como objetivos clínicos potenciales que justifican un estudio adicional.

El uso de pesos sucesivos está recomendado para evaluar el balance de líquidos en esta población de pacientes. El BL se calculó comparando el peso diario con el peso al nacer:  $BL = [(Peso\ diario - Peso\ al\ nacer) / Peso\ al\ nacer] \times 100$ .

Los RN prematuros nacen con un exceso de líquido extracelular y experimentan durante los primeros días posteriores al nacimiento, una disminución esperada del peso corporal. La pérdida de líquido extracelular es crucial en la transición a la vida extrauterina y se logra mediante un BL negativo. El estudio actual sugiere que una sobrecarga de líquidos del 5 % durante los primeros 14 días posnatales puede representar un umbral en el tratamiento de los RN prematuros gravemente enfermos. Los RN que no pierden peso después del nacimiento, tienen un mayor riesgo de resultados respiratorios deficientes. Por lo tanto, el día en que los RN prematuros recuperan el peso al nacer puede ser un indicador importante del equilibrio clínico de líquidos y predictor de resultados posteriores.

**Resultado primario:** ventilación mecánica.

Un total de 458 RN (52,4 %) recibían ventilación mecánica el día 14 posnatal. Aquellos que requirieron ventilación mecánica en el día 14 posnatal tenían más probabilidades de haber nacido con una edad gestacional y un peso más bajo, tener puntuaciones de Apgar más bajas, recibir vasopresores y tener un episodio de infección respiratoria alta (IRA).

Después de ajustar por variables de confusión, el BL positivo máximo durante los primeros 14 días posnatales, y en los días 3 y 7 postnatal, permanecieron asociados de forma independiente con la necesidad de ventilación mecánica en el día 14 posnatal. En el análisis multivariado, por cada aumento del 10 % en el BL positivo máximo, hubo un aumento del 103 % en las probabilidades de ventilación mecánica en el día 14 posnatal (odds ratio -OD- ajustado 2,03; intervalo de confianza -IC- del 95 % 1,64-2,51). De manera similar, por cada aumento del 10 % en el BL en el día 3 posnatal, hubo un aumento del 66 % en las probabilidades de ventilación mecánica en el día 14 posnatal (OR ajustado 1,66; IC95% 1,30-2,14). Estos hallazgos siguieron siendo significativos en los análisis del mejor/peor caso de los lactantes excluidos.

Los RN con un BL positivo máximo superior al 5 % por encima de su peso al nacer tuvieron un 75 % más de probabilidades de recibir ventilación mecánica en el día 14 posnatal (OR ajustado 1,75; IC95% 1,33-2,31). Los RN con un BL positivo máximo superior al 10 % tuvieron probabilidades similares de requerir ventilación mecánica el día 14 a pesar de duplicar el grado de sobrecarga de líquidos (OR ajustado 1,74; IC95% 1,41-2,15).

**Resultado secundario:** displasia broncopulmonar o muerte

Los RN con un BL positivo máximo superior al 5 % por encima de su peso al nacer tenían un 51 % más de probabilidades de sufrir DBP grave o muerte (OR ajustado 1,51; IC95% 1,11-2,06). Los RN con un BL positivo máximo superior al 10 % por encima de su peso al nacer tuvieron un 58 % más de probabilidades de sufrir DBP grave o muerte (OR ajustado 1,58; IC95% 1,28-1,96). Un BL positivo máximo superior al 16 % se asoció más fuertemente con DBP grave o muerte (OR ajustado 1,64; IC95% 1,36-1,97). En el análisis multivariado, por cada aumento del 10 % en el balance de BL máximo, no hubo cambios significativos en las probabilidades de DBP grave o muerte (OR ajustado 1,00; IC95% 0,95-1,05). En definitiva, los resultados muestran que el BL está asociado con los resultados respiratorios.

## COMENTARIO

El estudio se presenta con una correcta metodología, que siguió la guía "Fortalecimiento de informes de estudios observacionales en epidemiología" (STROBE).<sup>2</sup> Intenta limitar los sesgos por las exclusiones del análisis primario; realiza un análisis de sensibilidad considerando el mejor y peor escenario y no encuentra

diferencias significativas en relación a los resultados hallados. Como fortaleza, es un estudio bien diseñado, con técnicas estadísticas correctamente aplicadas para tratar de minimizar los confusores (análisis multivariado), curvas de tiempo al evento y análisis de sensibilidad entre otras. El tamaño de la muestra está descrito en este estudio y en el primario. Sin embargo, los puntos finales cambian de uno a otro estudio y debería considerarse si el tamaño muestral es adecuado para evaluar esta cantidad de pacientes y para confirmar estos resultados. Como limitación del estudio, es un estudio de análisis de base de datos secundarios, por lo que indefectiblemente se debe considerar la calidad de los datos primarios para poder validar los resultados.

Hay variables en este estudio que se limitaron a los primeros 14 días de vida, sin tener en cuenta que, en la población de prematuros extremos, hay cambios en las prácticas y condiciones clínicas después de este período que pueden influir en el resultado final.

Por ser un estudio epidemiológico, no se protocolizaron datos que pueden influir en el peso como el entorno de la atención en incubadora con humedad, la servocuna con cubierta de plástico o las nuevas incubadoras híbridas, el aporte de líquidos, la carga de solutos y los estados patológicos.<sup>3,4</sup>

En la práctica diaria, es muy difícil determinar el equilibrio de líquidos en estos neonatos prematuros extremos y sus necesidades, pero por la experiencia clínica se pueden tomar dos de los tres datos registrables para poder realizar una correcta interpretación. Estos datos son el peso diario, el balance de ingresos y egresos, y el ionograma. El peso nos refleja el balance hídrico del prematuro. La relación entre los egresos e ingresos llamada E/I debe estar entre 0,6 a 0,9 ml/kg/día.

La natremia es de gran ayuda, ya que un valor alto es concordante con una significativa pérdida de agua libre, en contraste con uno bajo, propio de un líquido extracelular expandido a expensas de agua libre.

Todos estos datos deben tenerse en cuenta para el aporte de líquidos con la finalidad de proyectar una baja de peso del 2 % diario, para llegar a un 10 % hacia el día 5 y un máximo de 15 % al fin de la primera semana, que representa un rango seguro en la velocidad de contracción del líquido extracelular. Cuando esta es inferior al 3 % o superior al 12 % del peso de nacimiento en el tercer día de vida, hay reportes de mayor mortalidad en prematuros extremos. Así mismo, una pérdida de peso menor a la fisiológica incrementa el riesgo de enfermedad pulmonar crónica (DBP), enterocolitis necrotizante, edema pulmonar y deterioro de la función cardíaca. En los casos en que el descenso de peso excede lo fisiológico, se asocia a deshidratación, hipoperfusión tisular y hemorragia intraventricular. En este estudio se toma sólo el peso porque es lo más fácil de registrar, pero se debería comparar con el balance y el ionograma a fines de determinar si dicho dato es fidedigno.

Sin embargo, para todo esto existe una limitante, las dificultades de los accesos vasculares, las limitaciones en los volúmenes de extracción de sangre y el daño potencial de todos los procedimientos médicos y de enfermería, en particular, por la exposición repetida al dolor.<sup>3</sup>

En esta población tan lábil, con escaso límite para el error es imperativo prevenir la iatrogenia. Por tal motivo son pocos los estudios de intervención que existen en la actualidad en prematuros extremos y en su mayoría son observacionales, epidemiológicos, sin resultado concluyentes.<sup>5,6</sup>

## REFERENCIAS

1. Askenazi DJ, Heagerty PJ, Schmicker RH, Brophy P, et al; PENUT Trial Consortium. The impact of erythropoietin on short and long-term kidney-related outcomes in neonates of extremely low gestational age: results of a multicenter, double-blind, placebo-controlled randomized clinical trial. *J Pediatr*. 2021 May;232:65-72.e7.
2. von Elm E, Altman DG, Egger M, Pocock SJ, et al.; STROBE Initiative. Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology (STROBE) statement: guidelines for reporting observational studies. *BMJ*. 2007 Oct;335(7624):806-808.
3. Ågren J, Segar JL, Söderström F, Bell EF. Fluid management considerations in extremely preterm infants born at 22-24 weeks of gestation. *Semin Perinatol*. 2022 Feb;46(1):151541.
4. Basu RK, Wheeler DS. (2013). Kidney-lung cross-talk and acute kidney injury. *Pediatr Nephrol*. 2013 Dec;28(12):2239-2248.

5. Selewski DT, Gist KM, Nathan AT, Goldstein SL, et al.; Neonatal Kidney Collaborative. The impact of fluid balance on outcomes in premature neonates: a report from the AWAKEN study group. *Pediatr Res.* 2020 Feb;87(3):550–557.
6. Selewski DT, Akcan-Arikan A, Bonachea EM, Gist KM, et al.; Neonatal Kidney Collaborative. The impact of fluid balance on outcomes in critically ill near-term/term neonates: a report from the AWAKEN study group. *Pediatr Res.* 2019 Jan;85(1):79-85.